Recd Nov 28a

SLEEPING SICKNESS BUREAU RECEIVED 21 NOV. 1908

1740

Überreicht vom Verfasser.

SLEEPING SICKNESS BUREAU RECEIVED 21 NOV. 1908

Über den jetzigen Stand der Chemotherapie.

Von

Prof. Dr. Paul Ehrlich.

Sonderabdruck aus der „Chemiker-Zeitung“.

Cöthen (Anhalt).
Verlag der Chemiker-Zeitung Otto v. Halem.
1908.

WELLCOME INSTITUTE
LIBRARY

Coll.	welMOmec
Coll.	pam
No.	WB 330
	1908
	E33u

22500888206

Sonderabdruck aus der „Chemiker-Zeitung" 1908, Nr. 90.
(Abdruck aus der „Chemiker-Zeitung" ist nur mit Angabe der Quelle gestattet.)

SLEEPING SICKNESS BUREAU. LIBRARY.

Deutsche Chemische Gesellschaft.

Außerordentliche Sitzung vom 31. Oktober 1908.

Über den jetzigen Stand der Chemotherapie.

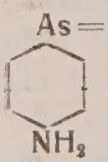
Prof. Dr. Paul Ehrlich-Frankfurt a. M.

Es ist kaum notwendig auf die Fortschritte hinzuweisen, welche die Einführung synthetischer Medikamente, wie Salicylsäure, Antipyrin, Phenacetin, Veronal bedeuten, aber vielleicht nicht unwichtig zu sagen, daß dies chemischer Initiative zu danken ist; wurde doch dem ersten dieser Stoffe, der Salicylsäure, nur durch das Beharren ihres Darstellers bei ihrer praktischen Brauchbarkeit der Weg geebnet. Aber das Streben nach immer weiteren Verbesserungen ist notwendig, sind doch alle diese Körper symptomatisch und nicht spezifisch wirksam, wie es z. B. das Chinin gegen Malaria und das Quecksilber gegen Lues ist. Die Erzielung spezifischer Heilmittel ist aber nur möglich, wenn wir die Frage beantworten können: wodurch heilen diese Arzneistoffe? Hierzu ist ein eingehendes Studium — am besten an künstlich krankgemachten Tieren — notwendig. Die schönsten Erfolge auf diesem Gebiete bedeuten die *Koch*schen Forschungen über die Tuberkulose und die Serumtherapie. Bei letzterer haben wir es mit einer primären Verankerung der Toxine zu tun, indem die Schutzstoffe sich an den Krankheitserregern verankern, ohne den erkrankten Organismus zu affizieren also parasitotrop und nicht organotrop sind; bei vielen Krankheiten, so bei den Protozoenerkrankungen, ist jedoch die Serumtherapie nicht anwendbar, und wir müssen zu chemischen Mitteln greifen, wobei wir aber auch den Einfluß auf den Organismus zu berücksichtigen haben.

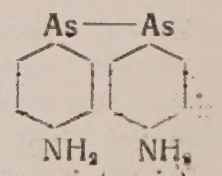
Jedes Arzneimittel kann nur an einer bestimmten Stelle des Organismus angreifen, es ist dies eine Anschauung, die wir bereits im Mittelalter finden, wo man sich vorstellte, daß die Arzneistoffe sich mit »spiculis« im kranken Organismus festhalten. Vortr. hat bei der makro- und mikroskopischen Untersuchung nach Einführung vitaler Farbstoffe gefunden, daß diese immer nur an bestimmte Organe herantreten. So zeigte es sich, daß das Methylenblau sich in den Nervenzellen verteilt; injiziert man Neutralrot, so zeigen sich gefärbte Granula, Pyrrolblau färbt nur ganz spezielle Zellen, die der Testis. Außer den Farbstoffen, die sich nur zu einem bestimmten Gewebe hingezogen fühlen (neurotrop oder lipotrop oder ähnlich sind), gibt es auch polytrope, die gleichzeitig mehrere Gewebe angreifen. So wie die Farbstoffe eine bestimmte Avidität zu bestimmten Geweben haben, nimmt Vortr. als Grundlage der pharmakologischen Wirkung der Arzneimittel ihre verschiedene Verteilung in den Organen an. Die experimentelle Chemotherapie ist bestrebt, synthetische Heilmittel zu finden, bei denen die parasitotrope Wirkung verstärkt, die organotrope abgeschwächt wird, die also die Parasiten ohne Schädigung des Organismus abzutöten vermögen. An der Hand der organischen Arsen-Verbindungen wurde dies deutlich erklärt.

Das Atoxyl zeigte sich als gutes Heilmittel bei den Trypanosomenkrankheiten; so ist es *Koch* gelungen, es gegen die Schlafkrankheit mit Erfolg anzuwenden, und *Uhlenhuth* zeigte die günstige Wirkung bei Syphilis. Häufig traten aber störende Nebenwirkungen auf, es wurde daher der Wunsch nach neuen weniger toxischen Mitteln dieser Reihe rege. An solche konnte man erst denken, als es gelungen war, die Konstitution des Atoxyls als *p*-Amidophenylarsinsäure aufzuklären. Durch die leichte Ersetzbarkeit der Amidogruppe sind unzählige Variationen möglich. So erhaltene Verbindungen wurden auf ihre Wirkung gegen Trypanosomen untersucht und außerdem ihre Toxizität festgestellt; man erhielt so eine bestimmte Skala. Es zeigte sich, daß das acetylierte Atoxyl, auch Arsacetin genannt, bei vielen Tieren weniger giftig war, die Wirkung auf Trypanosomen sich aber der des Atoxyls gleich erwies, so daß man Ratten, Kaninchen und Hunden die fünffache Dosis des Atoxyls an Arsacetin geben konnte.

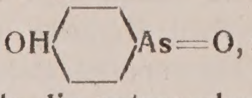
Während das Atoxyl gegen Erhitzen wenig beständig ist und sich in Anilin und Arsensäure spaltet, kann man die Acetylverbindung mehrere Stunden im Autoklaven kochen, ohne daß Spaltung eintritt. Interessant ist, daß Mäuse durch Behandlung mit Atoxyl dauernd zu Tanzmäusen werden. Essigsaures Cl-, Br- und J-Atoxyl zeigen eine größere Toxizität, während die Einführung der Cyangruppe die Giftigkeit herabsetzt. Während im Reagensglase selbst hochkonzentrierte Lösungen von Atoxyl Trypanosomen nicht vernichten (1—2-%ige Lösungen), zeigt sich im Organismus eine stark abtötende Wirkung (es wirkt noch eine Lösung von 1:120000 trypanosomtötend). Eine derartige Divergenz zwischen Versuchen in vitro und in vivo wurde zuerst beim Trypanrot beobachtet. Vielleicht ist dies so zu erklären, daß im Organismus das Atoxyl durch ein Ferment in Arsensäure und Anilin gespalten wird, möglicherweise werden auch in den Zellen aus dem Atoxyl synthetisch Derivate, wie z. B. die Dimethylarsinsäure, gebildet. Das Verhalten von Mäusen gegen Arsanil ist sehr verschieden; während die sogenannten Salsetiere große Mengen vertragen, starben andere Tiere der gleichen Art schon nach geringen Dosen. Es schwanden zwar die Trypanosomen, aber die Tiere gingen an Vergiftung zu Grunde; im Körper der Maus sind also toxische und trypanosomtötende Substanzen entstanden. Man vermutete, daß im tier. Körper eine Reduktion des Arsanils vor sich gehe und diese Produkte dann parasitotrop wirken; dies würde auch das verschiedene Verhalten im Reagensglase erklären. Um zu untersuchen, ob die Reduktionsprodukte tatsächlich trypanosomtötend wirken, wurden Verbindungen hergestellt, in denen der 5-wertige Arsenkomplex durch 3-wertiges Arsen ersetzt war. So wurde das As-Oxyd des Anilins:



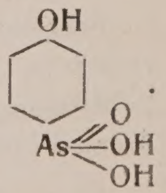
dargestellt und daraus durch Reduktion das As-Diphenylamin:



Eine andere 3-wertige Verbindung ist das *p*-Oxyphenylarsenoxyd; es zeigte sich, daß das As-Oxyd



, also die reduzierte Verbindung, auf Trypanosomen stärker wirkte als die entsprechende *p*-Oxyphenylarsinsäure:

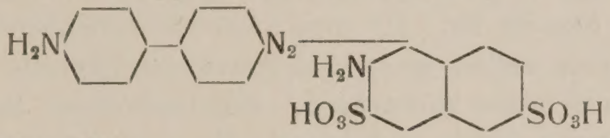


Der Vortr. schließt daraus, daß in dem Protoplasma der Trypanosomen chemische Gruppen vorhanden sind, welche sich mit dem reduzierten Arsanil verankern (Chemoreceptoren); läßt die Avidität dieser Receptoren nach, so wird die Heilwirkung des Mittels aufhören, die Trypanosomen

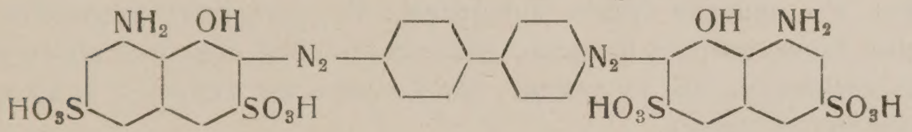
Diamidoarsenobenzol

falsche Bezeichnung f. Diamidoarsenobenzol

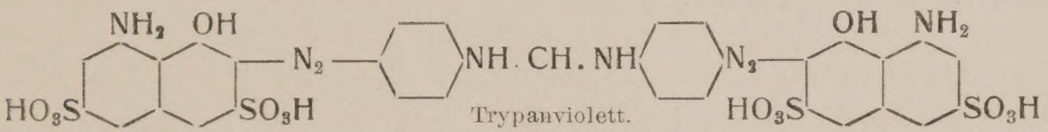
werden arzneifest; diese Festigkeit der Trypanstämme ist eine spezifische! Es konnten Trypanstämme erhalten werden, die gegen die Trypanofarbstoffe, Trypanrot oder Trypanblau oder Trypanviolett, fest sind.



Trypanrot.

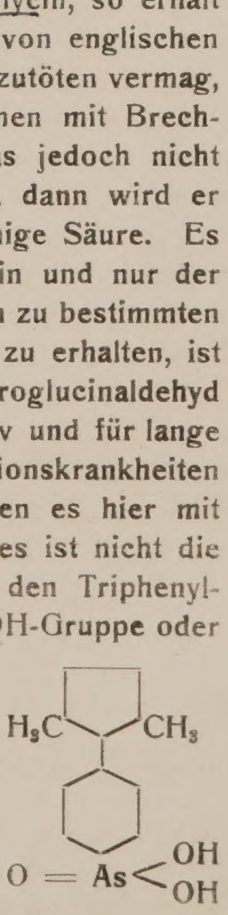


Trypanblau.



Trypanviolett.

Diese Körper sind voneinander chemisch durchaus verschieden, gemeinsam ist ihnen nur die 3—6-Stellung der SO_3H-Gruppen. Die gegen Trypanrot festen Stämme sind, entsprechend dem Charakter dieses Farbstoffes als Azokörper, gegen alle Azokörper fest, nicht aber gegen Triphenylmethanfarbstoffe. Es gelingt auch 3-fach feste Stämme herzustellen, die dann gleichsam ein chemisches Sieb repräsentieren, mit dessen Hilfe sich neue Körper darauf hin prüfen lassen, ob sie eine neue spezifische Wirkung besitzen. Es wurde versucht, ein Mittel gegen atoxylfeste Stämme zu finden und eine derartige Verbindung wurde im Arsenophenylglycin gefunden; dieses tötet atoxylfeste Trypanosomen. Behandelt man jedoch einen atoxylfesten Stamm längere Zeit hindurch mit Arsenophenylglycin, so erhält man einen auch gegen dieses festen Stamm (Atoxylstamm 2). Da von englischen Forschern festgestellt wurde, daß Brechweinstein Trypanosomen abzutöten vermag, wurde versucht, durch Behandlung von atoxylfesten Trypanosomen mit Brechweinstein einen gegen letzteren festen Stamm zu erhalten, was jedoch nicht gelang. Wird der Atoxylstamm 2 mit arseniger Säure gefüttert, dann wird er gegen Brechweinstein und gegen Bi fest, nicht aber gegen arsenige Säure. Es scheint also tatsächlich nur ein Arsenreceptor vorhanden zu sein und nur der Grad der Einziehung verschieden zu sein. Alle Chemikalien führen zu bestimmten Stufen der Einziehung; nur gegen arsenige Säure feste Stämme zu erhalten, ist bis jetzt noch nicht gelungen. Wenn man Atoxyl und Phloroglucinaldehyd kondensiert, so erhält man einen Farbstoff, der die Zellen intensiv und für lange Zeit färbt; man könnte nun einen dauernden Schutz gegen Infektionskrankheiten von diesem erwarten, leider trifft dies aber nicht zu. Wir haben es hier mit einer Verankerung nach Art der substantiven Farbstoffe zu tun, es ist nicht die Arsengruppe, sondern die chromophore Gruppe wirksam. In den Triphenylmethanfärbstoffen des Atoxyls wirkte die As-Gruppe wie eine COOH-Gruppe oder wie der SO_3H-Rest, also entgiftend. Führt man das Atoxyl in einen Pyrrolkörper:



über, so ist dieses Derivat viel giftiger als das Atoxyl und zwar ist dieses Produkt ein Lebergift. Man muß daher in der Leber Stoffe annehmen, die zu dem Pyrrolkern in Beziehung stehen, und es ist eine Verankerung zweier Gruppen vorhanden. Wir müssen uns denken, daß dies an zwei verschiedenen Bioplasten der Zelle geschieht; so kann man eine modulierte Behandlung mit zwei verschiedenen Stoffen vornehmen, so auch die antagonistische Wirkung verschiedener Stoffe

erklären, und es ist auch denkbar, daß ein und dasselbe Alkaloid mit mehreren Gruppen gleichzeitig verankert wird, wodurch die besonders schnelle Wirksamkeit derselben erklärt wäre. Das *p*-Arsenophenylglycin hat sich bei den Tierversuchen als absolutes Heilmittel gegen alle Trypanosomenkrankheiten erwiesen, ebenso wie dies das Chinin bei Malaria ist. Ob dies auch beim Menschen der Fall ist, ist noch nicht sicher; aber selbst wenn das Arsenophenylglycin hier nicht so wirksam wäre, so ist durch diese Versuche der Weg bezeichnet, auf dem wir vorgehen müssen: Wir müssen Stoffe aufsuchen, die eine ganz besondere Verwandtschaft zum Arsenreceptor besitzen, wir müssen eben chemisch zielen lernen und so lange ausharren, bis es gelingt, ins Zentrum zu treffen, d. h. spezifisch wirksame Heilmittel zu finden.